Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro

Editorial

El trasplante renal pionero y motor de los trasplante de órganos

Pioneer kidney transplant and driving force of organ transplantations

El trasplante renal pionero y motor de los trasplante de órganos

Los trasplantes de órganos (TO) han sido uno de los grandes hitos de la medicina del pasado siglo xx. Posiblemente el mayor por la complejidad de su desarrollo, pues conlleva una serie de descubrimientos y avances en diferentes campos de la medicina. Como por ejemplo, los conocimientos en inmunología y rechazo de órganos imprescindibles para conseguir la eficacia de sus resultados.

Aunque cada órgano tiene unas características propias, los TO tienen una serie de aspectos comunes: la cirugía del trasplante, la inmunosupresión para prevenir y/o tratar el rechazo del receptor y los aspectos inmunológicos para estudiar la histocompatibilidad del órgano. El objetivo es conseguir la excelencia en el tratamiento que se traduce en una supervivencia del órgano y del paciente óptima para que el paciente haga una vida normal.

Aparte de estos aspectos comunes, existen otras cuestiones específicas, desarrolladas a lo largo de la evolución histórica de cada uno de ellos, que los diferencia claramente. El trasplante renal (TR) pionero y básico en este sentido. Puesto que, sirvió como motor de desarrollo del resto de los TO. Por ello es necesario recordar los pasos que se dieron a lo largo de su historia.

Hechos históricos que sobresalen en el TR

En la primera década del siglo xx, un número importante de cirujanos franceses, alemanes y austriacos, inician la práctica en animales de experimentación, perros sobre todo, de los trasplantes de prácticamente todas las vísceras. Rápidamente el riñón fue seleccionado como modelo y permanecerá en el banco de pruebas tanto en el animal como más tarde en el hombre hasta el éxito de los trasplantes 50 años después. El riñón fue elegido por sus aspectos morfológicos (pedículos vasculares, vía excretora) y su bilateralidad. Se consiguieron auto trasplantes renales, con función del injerto en numerosos casos. Los franceses Mathieu Jabulay y sobre todo su discípulo Alexis Carrel destacan por sus técnicas de anastomosis vasculares propias. Las cuales aún hoy se

practicaban. Este último, en 1911, en la Escuela de Medicina Francesa, presentó un caso de auto TR en un perro con dos años de supervivencia. Comprobó que cuando el riñón era trasplantado a otro perro, se producían fenómenos de auto-destrucción del órgano similares a los observados a las necrosis vasculares. Literalmente escribió: «La parte quirúrgica de los TO está ahora completa ya que estamos en condiciones de desarrollarlo con perfecta comodidad y excelentes resultados desde el punto de vista anatómico, pero aún los métodos no puede ser aplicados a la cirugía humana... Todos nuestros esfuerzos deben ser ahora dirigidos hacia el método biológico que prevea la reacción del organismo contra tejidos extraños y permita la adaptación de órganos homólogos a sus huéspedes» Alexis Carrel estaba describiendo las crisis del rechazo, que por el momento ha sido y seguirá siendo objeto de múltiples investigaciones¹.

Desde estos ilusionantes inicios, el TR tiene un periodo silente hasta la década de los 40. A excepción de la realización del primer trasplante de cadáver a un receptor, en 1933, por el ruso Voronoy, y que falleció a los 4 días. Destacan dos hechos que influirán notablemente en el TR. Durante la segunda guerra mundial, un cirujano plástico inglés, Sir Peter Medaward, descubre las leyes básicas de la inmunología del trasplante al describir los conceptos de incompatibilidad y tolerancia. De forma prácticamente paralela, el Dr. Kolff, en Holanda, logra poner en marcha el primer riñón artificial y practicar las primeras hemodíálisis. Ambos descubrimientos fueron esenciales para el TR. El primero, por la mejoría inmunológica donante-receptor. El segundo, por disponer de un tratamiento eficaz para la vida del enfermo renal terminal, que permitirá a la vez salvaguardar la misma cuando el paciente trasplantado pueda perder el riñón. Si bien, no pudo llevarse a la práctica hasta pasado 1963².

A partir de los años 50 se logran resultados espectaculares, tanto en el Hospital Necker de París como en el Peter Ben Brigan de Boston. El 23 de diciembre de 1954, Murray y sus colaboradores en Boston, llevan a cabo el primer TR entre gemelos homocigóticos con buena función y supervivencia. Estos dos grandes hospitales mantuvieron durante una década un trabajo incesante de avances en el trasplante de donante vivo, no solo entre gemelos sino también en pacientes no emparentados. En 1960 René Kuus en Francia realizó dos trasplantes con donantes no emparentados con

supervivencia de 17 y 18 meses. Queda pues logrado el TR con donante vivo. Hecho espectacular que hace pionero al riñón como primer órgano trasplantado y da impulso para que se inicien intentos con otros órganos como hígado. El cual se trasplanta por primera vez en 1955 por Jack Canon de un animal a otro con supervivencia de 4 días².

Desde el momento de la consecución del primer TR de donante vivo se intensifican los trasplantes con donante cadáver. Si bien con resultados pobres en la década de los años 60. Hubo críticas, a veces despiadadas de una minoría de la clase médica, acompañada de gran publicidad en los medios de comunicación¹. Ello queda reflejado en las palabras del Dr. Kolff, al que deben su vida millones de enfermos renales, que en 1965 escribía: «Al discutir los trasplantes de riñón, ¿por qué se menosprecian tanto los resultados temporales? Si todo el mundo está de acuerdo en someter a un paciente de cáncer de estómago a una intervención paliativa, que es imposible que prolongue su vida más de seis meses, ¿por qué se critica el ofrecer a un paciente con insuficiencia renal una vida igual de larga y confortable?». Asimismo el Dr. José María Gil Vernet, pionero en España y en el Mundo del TR, escribe en el prólogo de nuestra ponencia «Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal», presentada al Congreso de la CAU, Madrid 92, lo siguiente: «Los dos principales obstáculos que nos enfrentamos en el amanecer de los trasplante son: la crítica despiadada de un sector médico, para quienes los trasplantes eran un acto de soberbia que iba contra la naturaleza del hombre, contra la esencia misma del ser humano... El otro gran problema fue la deficiente conservación de órganos y las graves complicaciones por sepsis debido al tratamiento inmunosupresor, con la radiación local, la azatioprina y la prednisona. Los malos resultados explican que en 1963, en todo el mundo, solo seis centros seguimos un programa activo de TR»¹.

La década de los 60, una vez pasada la euforia del los primeros TR de donante vivo genéticamente idénticos, fue muy dura para los profesionales que dedicaban sus esfuerzos al TR, como se demostró en el Congreso Internacional de Washington de 1963², donde acudieron algo menos de treinta médicos de diferentes especialidades dedicados al TR. Se expusieron los resultados de los 244 trasplantes realizados entre todos. La tasa de fracasos precoces fue muy elevada. Un 45% de trasplantados eran entre parientes (49 padres, 39 hermanos) y 85% entre personas no emparentadas (donantes voluntarios, riñones disponibles y riñones de cadáver). Los injertos que habían funcionado a un año eran seis entre parientes y dos entre personas no emparentadas y uno solo de cadáver. Sin embargo, entre gemelos monocigóticos no preparados con inmunopresores y bizigóticos irradiados, 28 de los 244, solo se produjeron un 10% de fracasos precoces y el 60% sobrevivían más de un año y alguno hasta siete años.

También se produjeron cosas positivas en el transcurso de esta reunión. Dos jóvenes cirujanos, T. Starz y Marchioro, presentaron 27 TR realizados en los últimos 10 meses usando la azatioprina como único tratamiento y tratando el rechazo con prednisona y actinomicina D. Los riñones procedían en 25 casos de donantes vivos, voluntarios de la familia, y solo 2 de cadáver que no funcionaron. Del resto, 18 estaban vivos con buena función renal. Los resultados eran mejores cuando la pareja estaba emparentada (cerca de 85%). T. Starz concluía: «Si bien existe un gran esperanza en el TR, este método debe seguir siendo de indicación muy limitada y altamente experimental y no

puede ser utilizado de una forma generalizada». No se imaginaba que varios de estos pacientes operados a principio de 1963, vivirían con su injerto casi 30 años más tarde. Esta aportación fue un gran estímulo para los profesionales mayores, en un momento en que se instalaba la duda sobre todos los esfuerzos realizado².

Otra aportación interesante de D. Hume «fue que los riñones de cadáver conservados por perfusión de líquido frío habían presentado más rápida diuresis, lo que alertaba de su utilización». Se iniciaba de esta forma la gran trascendencia de la conservación del órgano para trasplante. Unos años más tarde, en 1966, Geoffrey Collins y Folker O. Belzer, consiguen dos líquidos de perfusión, con distinta composición, pero que logran un mismo objetivo: disminuir el metabolismo energético celular y reducir el consumo de oxígeno. Aparece el frío como el mejor aliado del médico trasplantador. La precipitación y la lucha contra el reloj de los años 50 para extraer un órgano, permite realizar una intervención programada que se beneficiará de los estudios bioquímicos e histológicos. Una vez más el TR tira del carro del resto de trasplantes de órganos algunos de los cuales había iniciado ya su periodo experimental.

En el informe de 1968 de la Human Kidney Transplant, la supervivencia con riñones de cadáver fue del 45% al año y del 38% a los dos años. A pesar de estos deficientes resultados se sigue trabajando intensamente en tres aspectos, que pronto darán su fruto: la inmunología, la inmunosupresión y el concepto de muerte cerebral. Tanto la inmunología humoral como celular se involucran en la patogenia del rechazo, centrándose los investigadores en el estudio de los antígenos que estimulan el rechazo. En 1958, Jean Dausset describe por primera vez un antígeno leucocitario. Mas tarde, se siguieron descubriendo nuevos antígenos presentes en leucocitos, del que posteriormente se ha denominado sistema antígeno leucocitario humano (HLA). Los progresos en la inmunosupresión se siguieron aplicando al receptor del trasplante. Aparte de la mencionadas anteriormente, se empiezan a utilizar el suero y globulinas antilinfocítica (SAL y GAL), que mejoraron la supervivencia del injerto. Todos estos fármacos, así como las combinaciones entre ellos fueron utilizados en el trasplantado renal únicamente, y según sus resultados serían o no manejados en otro tipo de trasplantes, contribuyendo así el TR al progreso de los demás trasplantes. En 1972, el Dr. Borrel en Basilea demostró las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina A, descubierta dos años antes. Este fármaco se muestra mucho más activo, que los inmunosupresores utilizados hasta entonces, como confirmó Sir Roy Calne. El tercer aspecto fundamental para mejorar los resultados del trasplante, surge de los trabajos realizados por los neurofisiólogos franceses Mallaret y Goulon que describen la aparición, en determinados pacientes, de un estado clínico pasajero del que «no se regresa», al que denominan «coma sobrepasado»³. Esto significó nada menos que entrar en el concepto de muerte cerebral. En 1968 el concepto es establecido por el Comité de la Universidad de Harvard y aceptado, posteriormente, por la mayoría de los países. Lo que supuso la posibilidad de extraer riñones a corazón latiente y, por tanto, en unas condiciones hemodinámicas óptimas.

Todos estos hechos descritos en las décadas de los 50 y 60 van aunándose entre si, llegando a convertir el trasplante

renal en un verdadero modelo terapéutico de la insuficiencia renal, y logrando que un determinado número de disposiciones legales vinieran a encuadrar su actividad y su inserción en la sociedad.

En la década de los años 70, la supervivencia del TR alcanza un 66% en el primer año y un 56% a los 3 años. Según los datos de nuestro propio grupo de trasplantes en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, entre 1978 y 1984, para 333 TR realizados. La supervivencia del paciente alcanzó el 94% al primer año y el 92% a los tres años¹. A partir de 1982, la ciclosporina A se introduce en los protocolos de los hospitales trasplantadores, experimentando la supervivencia del injerto una subida espectacular. En nuestro propio hospital en el periodo 1986-1989, la supervivencia del riñón en 733 trasplantados es del 83% al primer año y de 75% a los tres años. La del paciente de 98% y 93% al primer y tercer año respectivamente.

Como se observa por los datos anteriores el TR es un éxito total como terapéutica. Sin embargo, no podemos olvidar el largo periodo de calvario pasado por múltiples cirujanos, médicos clínicos e investigadores. Donde se salpicaban hechos ilusionantes que hacían seguir en la lucha a pesar del sufrimiento.

Si analizamos este recorrido histórico comprobamos que, por primera vez, se cambia el rigor de las leyes biológicas que rigen la evolución de las especies, al hacer vivir a un individuo, gracias a un órgano extraído de otro². Podemos decir con absoluta certeza: que el TR ha sido el pionero y ha abierto la vía a los otros trasplantes (hígado, corazón, páncreas, intestino, pulmón) de órganos.

Es necesario hacer un breve recorrido histórico de al menos los dos trasplante más próximos al riñón en el tiempo: hígado y corazón para corroborar lo expuesto². Por supuesto que, el trabajo de los profesionales que lograron trasplantar hígados y corazones tiene el mismo valor que el de los cirujanos y urólogos que desarrollaron el TR. Sin embargo, la naturaleza quiso que fuera de esta forma que expongo y como tal debemos reconocerlo.

Hechos históricos más destacados en el trasplante hepático (TH)

Como se ha comentado, Jack Cannon, en 1955, trasplantó el hígado de un animal a otro logrando una supervivencia de 4 días. En 1960, Thomas Star, un cirujano americano del Estado de Iowa, presentó su experiencia con animales. De un total de 31 casos, 7 lograron sobrevivir más de 4 días. Este mismo autor, en febrero de 1963, realiza el primer trasplante humano de hígado a un niño de tres años con una atresia biliar. Según sus propias palabras *«la intervención que empezaba en un clima de confianza, acaba en tragedia. Cinco horas de supervivencia»*. Dos meses después trasplanta a un paciente que, tras el éxito quirúrgico, fallece 22 días después de una embolia pulmonar y con el hígado intacto. El Dr. Thomas, papa mundial del trasplante hepático como se le llamó posteriormente, continúa con su programa de TR de donante vivo y obtiene unos resultados similares o superiores a los obtenidos en el Hospital Necker de París o Brigham de Boston. Este gran cirujano tiene una excelente experiencia en TR de donante

vivo y cadáver, que sin duda le servirá para los avances que logró en TH².

En Inglaterra, Roy Calne inicia su programa de TH en 1970. Sin embargo, los resultados en 1975 seguían siendo muy deficientes. A nivel mundial, 20 equipos logran solo la supervivencia de 20 pacientes de 228 receptores. Thomas Star, al final de la década tiene resultados desalentadores: 30% en supervivencia en una serie con 100 TH. Un análisis de los resultados demuestra que las causas de muerte son sepsis por graves infecciones, hemorragias operatorias y postoperatorias muy graves y malas indicaciones. En estas fechas, el TR ya era una terapéutica consolidada que, lógicamente, enviaba información constante al resto de trasplantes en marcha.

A partir de 1980, se asimilaron todos los fallos y comienza una época de esplendor en Pittsburg con Thomas y en Inglaterra con Roy Calne. Este último, inicia el tratamiento antirrechazo con una mezcla de ciclosporina y corticoides. En 1983, la comunidad científica mundial considera al TH como el mejor método terapéutico para el paciente con patología hepática terminal. En 1990, la supervivencia alcanza el 69% al año y el 62% a los dos años².

Hechos históricos más relevantes en el trasplante cardiaco (TC)

En Ciudad del Cabo, el domingo 3 de diciembre de 1967, a las 5 h 52 min, inclinado sobre el tórax de su paciente, Christien Neetling Barnard, mira como late el corazón que acaba de implantar a Louis Wahrensky, receptor de 54 años. El paciente recibe inmunopresores: azatioprina, prednisona e irradiación local. El día 21 del mismo mes fallece por una neumonía bilateral por pseudomonas. Como ocurriera primero con el TR de cadáver y con el TH, la sepsis era la mayor causa de fracasos en el TC².

En 1978, dado los pobres resultados, se apodera de los cirujanos y clínicos una decepción generalizada. Sin embargo, algunos continúan aferrados a algunas supervivencias aisladas. Ya que, 5 pacientes llegaron al año y uno hasta 9 años.

La mejoría de técnicas quirúrgicas así como la revisión de las indicaciones adecuadas y la mejor inmunosupresión con la aparición de la ciclosporina empiezan a cambiar los resultados. Hay que esperar hasta 1985, en el Congreso Internacional de TC, para determinar la gran influencia que en la supervivencia tienen el tipo de miocardiopatías y la edad del receptor. La supervivencia a los 3 años para el grupo de paciente de 0-19 años es del 75%, para el grupo de 20-29 años del 59%, para los de 30-39 años del 51% y para los mayores de 50 años del 30%².

Una evolución similar a la descrita en TH y TC siguieron los trasplantes de páncreas, de pulmón y de intestino.

Revisando la historia de los TO, tanto su comienzo en animales de experimentación como en el ser humano, así como la evolución quirúrgica y médica de los mismos y lógicamente su supervivencia, no cabe duda que el TR ha sido el pionero de los mismos y ha servido como motor de desarrollo de todos ellos, marcando la pauta adecuada hasta convertirse en el tratamiento óptimo. Las claves de este liderazgo se pueden resumir en:

1. La morfología anatómica del riñón, su tamaño y consistencia, su bilateralidad, sus componentes vasculares y su vía excretora, «invitan» al cirujano a la práctica de este tipo de cirugía.
2. Muchos grandes cirujanos de principio de siglo consiguieron resultados espectaculares, desde el punto de vista quirúrgico y funcional, logrando auto trasplantes en perros con supervivencia de más de dos años. Sin embargo, no sucedía así cuando el riñón se trasplantaba a otro perro.
3. La puesta en marcha del primer riñón artificial en la década de los años 50, fue básica y, probablemente, definitiva para el devenir del TR. Ya que, permitía a muchos trasplantados pasar a hemodiálisis y continuar con su anterior estatus y, de esta forma, sobrevivir aunque el riñón dejase de funcionar. Esto se logró a partir de 1963. De tal forma que, todos los conocimientos y avances que se lograban en el campo de la inmunología e inmunosupresión, se aplicaban primero al TR humano de donante cadáver y, posteriormente, al resto de TO.
4. Al ser el riñón un órgano doble permitió los primeros trasplantes entre hermanos gemelos. Los resultados de supervivencia fueron espectaculares debido a la tolerancia del órgano por parte del receptor. Ya que desde el punto de vista inmunológico eran similares la pareja donante-receptor.
5. El TR avisó al resto de trasplantes que la sepsis era la primera causa de muerte en el paciente trasplantado. Favorecida en parte por la falta de defensas que suponían la administración de algunos inmunosupresores.
6. Otro hecho del que se benefició el resto de los TO fue la conservación del riñón por perfusión con soluciones de líquido a baja temperatura. La disminución notable del sufrimiento celular^{4,5} permitió programar las intervenciones y realizar estudios bioquímicos e histológicos necesarios.
7. Por último, la posibilidad de la extracción del riñón a corazón latiente, tras el descubrimiento de muerte cerebral y la aparición de la ciclosporina, supusieron mejoras espectaculares en la supervivencia del riñón. Lo que también repercutió sobre el resto de los TO.

Si se comprueba la fecha de todos estos descubrimientos enumerados, no hay la más mínima duda de que el desarrollo del TR ha sido fundamental para este espectacular e increíble

avance de la medicina que ha supuesto el TO en el ser humano. Sin duda alguna el TR fue pionero en el trasplante de órganos y motivó a los profesionales hasta conseguir resultados óptimos en el resto de los trasplantes.

Aparte de este gran logro, la cirugía del TR contribuyó decisivamente al desarrollo de la urología como especialidad quirúrgica. Puesto que, los urólogos de las décadas de los 60 y 70 se esforzaron enormemente para ampliar su experiencia en el manejo de la cirugía de los grandes vasos y para aumentar el conocimiento de las diferentes vías de abordaje quirúrgicas para el acceso a la cavidad peritoneal y retroperitoneo. Ambos necesarios para la extracción renal en bloque previa perfusión in situ de las unidades renales. Todo ello hizo que, al menos en España, el TR permaneciera en manos del urólogo y elevó a la urología a especialidad quirúrgica de máximo nivel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montañés P, Sánchez E, Torrubia FJ. Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal. Tema Monográfico de la Asociación Española de Urología en Congreso Internacional, AEU-CAU. Madrid: ENE EDICIONES S.A; 1992.
2. René Kuus Y Pierre Bourget. Una Historia Ilustrada de Trasplante de Organos. 1992. Copyright Studio.
3. López Navidad A, Kulisevsky J, Caballero E. El Donante de Organos y Tejidos. Evolución y Manejo. Barcelona: Springer-Verlag Iberica; 1997.
4. Alcaraz Asensio A. Investigación en Preservación y Trasplante Renal. *Actas Urol Esp.* 2008;32:1-3.
5. Antoni Rodríguez D, Cabello Benavente R, Pedremonte G, Subiras Ríos D, Del Cañizo López JF, Lledó García E. Aspectos técnicos de los dispositivos de perfusión de órgano aislado. *Actas Urol Esp.* 2008;32:59-65.

P. Montañés Medina ♦

Correo electrónico: pmontanes@hotmail.es

0210-4806/\$ - see front matter

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.acuro.2010.06.007

♦ Ex Jefe de Sección y Servicio H. U. Virgen del Rocío (1969-2005): Ex Coordinador Nacional de Trasplante de la AEU (2000-2004): Ex Presidente de la Asociación Andaluza de Urología (2004-2008)